

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

10

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre EVENOU

Né le 22 août 1888, à Goudelin

ÉTUDE

DES

Cholestéatomes Oculaires

Président : M. DE LAPERSONNE, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1920

10

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre EVENOU

Né le 22 août 1888, à Goudelin



ÉTUDE

DES

Cholestéatomes Oculaires

Président : M. DE LAPERSONNE, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	BROCA (A.)
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBÉ
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	QUENU
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique.	BRINDEAU
Clinique chirurgicale infantile	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique.	A. BROCA
Clinique oto-rhino-laryngologique.	ALBERT ROBIN
	P. SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBÉ (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE, DE MA MÈRE

A MES SŒURS

A MA TANTE, A MON ONCLE

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
DE NANTES ET DE PARIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M LE PROFESSEUR F. DE LAPERSONNE

Professeur de Clinique ophtalmologique à la Faculté de Paris

Officier de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

ÉTUDE DES CHOLESTÉATOMES OCULAIRES

INTRODUCTION

Nous voulons réunir dans ce travail toutes les tumeurs de l'œil qui présentent au point de vue anatomo-pathologique des caractères néoplasiques et qui contiennent, précipitées dans leurs cellules, des amas de cristaux de cholestérine.

Ce groupe de tumeurs était très restreint il y a quelques années. On ne connaissait sous le nom de cholestéatome qu'une seule tumeur de l'iris décrite par Rothmud et Hoch (1902) On connaît aujourd'hui un cas de cholestéatome de la rétine décrit par Offret et Pascano.

Grâce aux nouvelles méthodes histo-chimiques employées pour colorer la cholestérine, ou la déceler quand elle est peu abondante, on peut ajouter aujourd'hui au groupe des cholestéatomes des tumeurs qui n'en portaient pas le nom jusqu'ici. Nous voulons parler des xanthomes, des kystes huileux et des kystes épidermiques. Ces trois variétés de tumeurs évoluent en effet comme des néoplasies et présentent

à leur niveau de la cholestérine, parfois de façon abondante.

Nous laissons de côté tous les états morbides non néoplasiques qui peuvent présenter de la cholestérine dans leurs cellules, telles les vieilles cataractes, le synchisis étincelant, le xanthelasma symptomatique, les plaques blanches de rétinite albuminuriques.

Avant d'entreprendre l'étude détaillée des cholestéatomes de l'œil, nous croyons utile de préciser les caractères généraux de cholestéatomes et de voir comment on peut établir leur classification. Ce sera l'objet du premier chapitre.

Dans un deuxième chapitre, nous étudierons en détail les tumeurs à cholestérine de l'œil, à savoir :

Le kyste huileux ;

Le kyste épidermique ;

Le xanthome ;

Le cholestéatome de la rétine et de l'iris.

Nous consacrerons un dernier chapitre à l'étude des principales théories émises sur la pathogénie des cholestéatomes.

Avant de commencer nous sommes heureux d'exprimer notre gratitude aux docteurs Offret et Pascano, qui ont bien voulu nous fournir le sujet et les matériaux nécessaires à l'édification de notre thèse au laboratoire de Quinze-Vingts.

CHAPITRE I

Généralités sur le cholestéatome Essai de classification

La dénomination de cholestéatome se rapporte à deux ordres de faits :

a) Présence d'une tumeur ;

b) Présence de cholestérine au niveau de cette tumeur sous forme des corpuscules biréfringents, donnant à l'examen macroscopique un aspect blanc nacré.

Les cholestéatomes peuvent siéger en différents points de l'organisme. Nous allons en faire une brève étude dans l'ordre où ils ont été connus et publiés. Les premiers cholestéatomes décrits ont été les *cholestéatomes de la peau*. Ceux-ci revêtent plusieurs modalités :

a) D'abord les *kystes épidermiques*, (tumeur kystiques d'origine hétérotopique). Leur paroi est constituée par un épithélium pavimenteux pluristratifié, qui, a un moment donné, sous l'influence d'irritations d'ordre inflammatoire (Ribbert), se met à proliférer abondamment. Les cellules néoformées, arrivées à l'état de complète différenciation, desquament à l'in-

térieur de la cavité. Puis elles s'altèrent et se compriment de façon à constituer des assises superposées dans lesquelles vient ils précipiter la cholestérine.

Ces inclusions kystiques épithéliales siègent à tous les niveaux du revêtement cutané (Lannelongue, *Archives de Physiologie*, 1889).

Mais elles peuvent être situées profondément par rapport à ce revêtement : on en a rencontré dans le maxillaire inférieur (Mickulicz), dans le plancher de la bouche (Bose, thèse de Berlin), dans l'oreille moyenne, au niveau de l'orbite, au niveau des paupières, du sourcil (Lannelongue), dans la cavité crânienne, à la convexité ou à la base du cerveau (Ménétier, *Traité du Cancer*).

Qu'elles soient superficielles ou profondes, ces tumeurs ont une structure histologique identique : la cavité kystique est remplie de couches lamellaires et de cholestérine.

b) Il est des cas où nous trouvons la tumeur cholestéarique développée aux dépens d'un *kyste dermoïde*, kyste où le revêtement épithélial est pourvu de glandes et de poils.

c) Enfin, la tumeur cholestéarique peut se développer aux dépens d'un *revêtement épithélial normal*. Sous l'influence d'irritations inflammatoires les cellules épithéliales prolifèrent. Les papilles augmentent de volume et divisent la couche épithéliale dans tous les sens. A un stade plus avancé les cellules épithéliales présentent des altérations graisseuses, de telle sorte que les grains d'éléidine font place à des sphé-

rules graisseuses (Branca, *Histologie*). La cellule hypertrophiée apparaît sur les coupes comme trouée à l'emporte-pièce par des vacuoles. Dans une troisième étape, on voit à côté des vacuoles des fentes cholestériques, remplies à l'état frais par des cristaux de cholestérine.

Ces tumeurs s'ulcèrent de bonne heure. On voit à leur surface, sur les coupes histologiques, des bourgeons charnus (Wirchow, *Sur les tumeurs*), donnant souvent lieu à des hémorragies localisées.

Le siège de ces tumeurs est l'oreille (conduit auditif externe) le nez, le vagin, le col utérin (Bruchunow, *Prague méd. Woch.* 23, 1898), le bassin, l'uretère, la vessie (Liebenow, Marchand).

d) Reste un dernier groupe de tumeurs cholestériques, celles qui ne se développent pas aux dépens du revêtement épithélial.

Ces tumeurs ont des caractères histologiques assez typiques pour en constituer un groupe à part. Elles se développent de façon irrégulière, ont une forme bosselée, une évolution lente et progressive.

Nous pouvons prendre comme type de ces tumeurs le cholestéatome nodulaire du cerveau chez le cheval, si magistralement décrit par le professeur Roussy. Ce cholestéatome est constitué par des cavités remplies de cholestérine, de forme allongée et présentant à son intérieur des éperons et des crêtes. Ces cavités présentent une paroi constituée par des cellules de différentes formes, cellules fusiformes d'aspect endothélial, cellules macrophages à noyaux volumineux,

cellules épithélioïdes à protoplasma granuleux acido-phile, ou bien cellules plasmodiales à noyaux irrégulièrement disposés, à protoplasma basophile. Au contact de la cholestérine, on voit souvent des polynucléaires neutrophiles et acidophiles. Le stroma est tantôt grêle, tantôt constitué par des lames épaisses en voie de dégénérescence hyaline ; il s'interpose entre les parois des cavités.

D'autres tumeurs à cholestérine rappellent par leur structure les cholestéatomes nodulaires du cerveau chez le cheval. Ce sont les cholestéatomes du sein, du rein, tel que nous les voyons décrits par Dor (*Revue de Chirurgie*, 1905), Roussy (*Bulletin du Cancer*, 1905), Védrine (Thèse de Paris, 1912).

Mais d'autres descriptions histologiques de ces tumeurs nous apportent des faits nouveaux, très intéressants à connaître.

Quelques auteurs allemands, dont Bostroëm, ont signalé dans les cholestéatomes du cerveau « à développement irrégulier et sans paroi épithéliale » des cellules contenant des grains d'éléidine et des grains incolores de matière grasseuse, en même temps que leur protoplasma était fendillé par des dépôts de cholestérine. Nous avons observé nous-même, sur des coupes mises à notre disposition, dans le cholestéatome du cerveau, du sein, des granulations à l'intérieur des cellules néoplasiques, qui n'avaient pas été signalées par les auteurs sus-mentionnés.

La description que nous allons faire des cholestéatomes de l'œil, nous montrera, aussi bien dans le kyste

huileux que dans le xanthome et le cholestéatome de la rétine, ces mêmes granulations de nature graisseuse.

Nous verrons également que la structure de ces trois tumeurs les rapproche du dernier groupe de cholestéatomes que nous venons d'étudier.

En résumé, les cholestéatomes peuvent être groupées comme il suit :

a) Tumeurs hétérotopiques d'origine épithéliale qui présentent à un moment donné une activité de prolifération suivie de précipitation de cholestérine ;

b) Tumeurs développées sur un épithélium normal sous l'influence d'irritations multiples, inflammatoires, mécaniques, les cholestéatomes de l'oreille, du vagin, de l'uretère ;

c) Tumeurs qui ne développent pas aux dépens du revêtement épithélial, mais aux dépens de cellules spéciales, fusiformes, polygonales comme dans le cholestéatome du cerveau et de la rétine ou étoilées et irrégulièrement arrondies comme dans le xanthome, dont la multiplication néoplasique aboutit à la formation de nodules cellulaires.

En dehors des caractères particuliers à chacune de ces variétés de cholestéatomes, tous sont caractérisés par des cellules à granulations lipoides et des cristaux de cholestérine.

CHAPITRE II

Tumeurs à cholestérine de l'œil

A) CHOLESTÉATOME DE L'ORBITE

Ils comprennent trois variétés de tumeurs :

- a) Le kyste huileux ;
- b) Le kyste épidermique ;
- c) Le xanthome.

I. — *Le kyste huileux* est connu depuis fort longtemps. Il se présente cliniquement comme une nodosité vitrée sous la peau dans l'angle interne de la paupière inférieure, rarement mobile, le plus souvent adhérente au périoste du rebord orbitaire.

Deux cas observés aux Quinze-Vingts nous ont permis d'en donner une description microscopique plus complète que celles faites précédemment. Dans les deux cas, une tumeur dure, résistante, d'un volume d'une noisette, de couleur blanc-jaunâtre, présentant à la coupe une cavité réduite, presque une fente par où s'écoulait une sérosité épaisse, visqueuse. L'examen au microscope sans coloration nous montrait des granulations jaune or. Les coupes microscopiques nous ont montré la structure suivante :

Autour de la cavité centrale du kyste, on voit une bordure d'éléments cellulaires épithéliaux, très variables de forme et de volume : tantôt des cellules cylindriques, hautes, tantôt des cellules cubiques, souvent des cellules étirées d'aspect endothélial. Ces éléments sont disposés sur une seule couche ou sur plusieurs assises cellulaires. Tous contiennent des granulations lipoïdes et des cristaux de cholestérine. De cette bordure cellulaire, partent en nappe des éléments qui vont diffuser au loin parmi le tissu conjonctif ambiant.

Ces éléments granuleux deviennent de plus en plus clairsemés tout à fait à la péricité de la *tumeur*, en même temps qu'ils diminuent de volume. Leur forme change aussi ; au lieu d'éléments polygonaux nous voyons des cellules fusiformes à un ou plusieurs noyaux, et souvent des cellules géantes *vivantes* basophiles et à granulations lipoïdes

II. *Les kystes épidermiques de l'orbite* contiennent souvent de la cholestérine, qui précipite surtout dans les kystes où la paroi est en activité proliférante. Cette paroi est constituée par un revêtement épithélial fort imparfait. On remarque une couche basilaire de cellules cylindriques parfois très volumineuses, à noyau ovalaire et à protoplasma basophile. Surmontant cette couche basilaire, on voit deux ou trois rangées de cellules polygonales du type malpighien, contenant de fines granulations incluses dans leur protoplasma. Plus en *dehors*, plusieurs couches cellulaires chargées de grains d'éléidine et de vacuoles grai-

seuses. Le centre est constitué par des cellules très hypertrophiées apparaissent sur les coupes comme des éléments spongieux : les vacuoles arrondies à l'emporte-pièce marquent l'emplacement de la substance grasse qui y était contenue. C'est surtout dans ces cellules que la cholestérine vient précipiter.

Macroscopiquement, ces tumeurs présentent un centre qui se détache en écailles blanches brillantes.

III. *Xanthomes*. — Synonymies : molluscum cholestéarique de Bazin. Molluscum lipomateux (Virchow). Fibrome lipomateux.

Jusqu'en 1908, ces tumeurs étaient considérées comme des lipomes.

A cette époque Pinckus et Pick trouvèrent que les grains jaunes et la substance grasse que l'on considérait comme de la graisse neutre, étaient en réalité des substances anisotropes et y décélèrent, par le procédé micro-chimique de Lipschutz, une forte quantité de cholestérine. Ces découvertes confirmaient les découvertes faites vingt ans auparavant par Tanton.

La tumeur est généralement située entre la peau et les muscles, et mobile entre eux.

Le contour cellulaire présente des granulations biréfringentes au Nicols, se colorant en gris par le Flesning en orange ou rose par le Sudan III.

Histologiquement, ces tumeurs sont constituées de la manière suivante :

A la périphérie on voit des cellules allongées ou polygonales insérées entre les fibrilles de collagène

du tissu conjonctif ambiant. Ces cellules sont pigmentées en brun ou en jaune, souvent aussi incolores. Leur noyau est ovalaire et contient un réseau chromatique et un nucléole central : leur protoplasma est abondant et bien colorable.

Dans ces amas on voit souvent des cellules à plusieurs noyaux ou des noyaux en voie de division directe. A mesure qu'on se rapproche du centre de la tumeur, les cellules deviennent plus volumineuses, plus rapprochées les unes des autres, et confluent finalement. Elles contiennent des grains pigmentaires et des granulations lipoïdes. Les cellules à lipoïdes sont au début disséminées, puis leur nombre augmente et finalement toute la masse subit cette transformation dans ces cellules ; les figures de division nucléaire sont absentes.

Ces cellules par leur multiplication arrivent à constituer des tumeurs du volume d'une noix et plus.

Ces tumeurs ont été comparées aux nœvi (Boerst, *Traité d'anatomie pathologique*).

B) CHOLESTÉATOMES DE L'OEIL

Comprenant les cholestéatomes de l'iris et de la rétine.

1° Cholestéatome de la rétine

On n'en connaît à l'heure actuelle qu'un seul cas publié par Offret et Pascano. Cette tumeur avait

cliniquement tous les caractères d'un gliome. Voici la description qui en a été donnée par le docteur Chevallereau.

OBSERVATION

L... M., âgé de six ans et demi est examiné le 9 novembre 1919.

La mère aurait remarqué, il y a quelques années, un reflet de l'œil gauche (œil de chat amaurotique).

Actuellement l'ophtalmoscope permet de reconnaître une tumeur qui tapisse tout le fond de l'œil gauche et qui s'avance presque au niveau du cristallin. La rétine présente une coloration grisâtre. Le tonus est normal. Extérieurement le globe oculaire n'offre rien de spécial à signaler : il n'y a aucune douleur.

Le 14 décembre, l'œil gauche apparaît complètement rempli par le gliome : dans les deux tiers inférieurs la tumeur apparaît très vascularisée et gris jaunâtre ; elle est plus grisâtre dans le tiers supéro-interne et paraît plus saillante dans le corps vitré. Les deux parties rétinienne sont séparées sur un sillon allant de haut en bas et de dehors en dedans. Le tonus est toujours normal. L'œil droit est sain.

L'œil gauche est énucléé le 15 décembre 1919.

Description anatomo-pathologique. — Après section de l'œil suivant l'équateur en deux hémiglobes, la rétine apparaît très épaissie dans toute son étendue, mais non décollée. Elle présente par places des petites tumeurs, faisant saillie dans le corps vitré,

très brillante et à aspect nacré. La plus grosse a le volume d'une lentille : elle siège dans le segment postérieur dans l'angle supéro-interne de la rétine. Les autres sont clairsemées jusqu'au niveau de la rétine ciliaire.

Une de ces petites tumeurs écrasée entre lame et lamelle, examinée au microscope sans coloration laisse voir des petits cristaux donnant la réaction de la cholestérine par l'acide sulfurique additionné de liqueur de Lugol. A côté on voit des granulations pigmentaires, les unes brunes, d'autres faiblement colorées en jaune or. Ces dernières prennent le Sudan III qui les teint en orange ou encore en rouge vif.

Examen microscopique. — Les coupes faites au niveau de la plus grosse des tumeurs nous montrent, à un faible grossissement, qu'elle est constituée par plusieurs nodules cellulaires pigmentaires liés par un tissu conjonctif fibreux dense. Des traînées cellulaires, également pigmentaires, relient ces différents nodules entre eux.

Les nodules sont parcourus en tous sens par des fentes, plus ou moins volumineuses, donnant dans l'ensemble un aspect fendillé à dessin géométrique complexe. Par leurs formes, leurs dimensions, ces fentes rappellent les espaces que laissent dans les tissus, après dissolution, les cristaux de cholestérine et d'acides gras.

L'ensemble de ces formations nodulaires avec le tissu fibreux qui les entoure, constitue une tumeur

bosselée, irrégulière, incluse dans la rétine, entre la choroïde qui conserve son aspect normal et un tissu néoplasique l'entourant de toutes parts.

Dans ce tissu néoplasique, on voit une quantité d'éléments cellulaires pigmentaires et granuleux s'infiltrant au loin et constituant autour de la tumeur une véritable zone d'expansion.

Nous allons étudier à un fort grossissement les différentes parties constituantes de la tumeur :

- a) Les nodules cellulaires ou précipitations cholestériques ;
- b) Le tissu conjonctif ou stroma de la tumeur ;
- c) La bordure d'éléments cellulaires pigmentaires ;
- d) Les modifications du tissu rétinien sous l'influence de l'infiltration néoplasique.

Nous chercherons ensuite à expliquer l'origine de cette tumeur et son mode de formation.

a) *Les nodules cellulaires*

Entourée de toute part par du tissu conjonctif, chaque nodule est formé par une mosaïque de cellules pigmentaires graisseuses. A la périphérie, les cellules sont petites de forme polygonale ou étoilée, ou bien fusiforme avec protoplasme abondant et faiblement colorable : leur noyau est arrondi ou ovalaire avec un réseau chromatique et des granulations dans la masse protoplasmique ; on voit de nombreuses granulations jaune d'or ou incolores, et souvent des petites vacuoles graisseuses qui lui donnent un aspect spongieux à

un fort grossissement. Ces cellules rappellent par leurs caractères morphologiques les cellules du xanthome.

Vers le centre, les cellules subissent une hypertrophie graisseuse considérable en même temps que le noyau se ratatine. Le protoplasma très réduit est représenté par un réticulum qui se condense autour du noyau : il contient des grains jaunes et des grains bruns de pigments.

Sur les coupes traitées par les méthodes habituelles à la paraffine, les vacuoles graisseuses apparaissent comme des trous à l'emporte-pièce. Par leur confluence, elles font disparaître les limites cellulaires, et l'on a devant les yeux une mosaïque de cellules vacuolaires, granuleuses ou pigmentaires. C'est dans cette mosaïque de cellules que la cholestérine vient précipiter en masse, sous forme de cristaux. Ces cristaux se reconnaissent sur les coupes par les fentes qu'ils laissent après dissolution, fentes plus ou moins grandes, disposées parallèlement ou s'entrecroisant sous des angles d'incidence variable.

Ces fentes peuvent arriver à constituer par leur confluence de véritables cavités, à contours angulaires, avec des éperons, des brides faisant saillie dans leur intérieur.

La précipitation de la cholestérine, inégale dans son abondance, irrégulière dans sa répartition, donne des aspects très différents sur les coupes.

Quand les amas de cholestérine occupent des espaces étendus, creusent des cavités dans la mosaïque du nodule cellulaire, nous assistons à d'autres modifications. Les corps cellulaires avec leurs noyaux refoulés en masse par les dépôts de cholestérine et d'acides gras, apparaissent entre les fentes, semblables à des cellules géantes. Ces sortes de cellules

géantes sont constituées par une masse protoplasmique pigmentaire tantôt dense et basophile, tantôt à vacuoles graisseuses : elles possèdent de nombreux noyaux répartis très irrégulièrement, isolés ou en amas. Ces noyaux sont souvent conservés intacts avec leur structure chromatique vivante : d'autres fois, il présentent toutes les modifications de forme et de volume de la cellule en dégradation nécrotique et une transformation graisseuse des granulations à lipoïdes et des grains de pigment.

b) *Bordure d'éléments cellulaires pigmentaires et graisseux*

Dans la zone d'expansion de la tumeur s'infiltrant des cellules pigmentaires, dans le tissu névroglie et conjonctif résultant de la destruction des couches cellulaires de la rétine. Ces éléments revêtent deux aspects différents. Ce sont ou des petites cellules polyédriques ou bien des cellules géantes et plasmodiales.

Les petites cellules POLYÉDRIQUES pigmentaires, rappellent souvent par leurs dimensions, leur forme, les cellules pathologiques de la couche épithéliale pigmentaire de la rétine que nous décrirons plus loin. D'autres fois, l'aspect épithélial de ces cellules est modifiée : elles sont dans ce cas étoilées ou fusiformes. Elles sont remplies de granulations jaune pâle ou incolores et de granulations pigmentaires variant du brun au noir, avec leur protoplasma tantôt abondant et dense, tantôt spongieux ou vacuolaire suivant la quantité de graisse qui infiltre ces cellules.

Quand l'imprégnation graisseuse est considérable, les cellules apparaissent criblées de trous à l'emporte-pièce.

Souvent ces cellules présentent des phénomènes de division nucléaire directe : on voit des noyaux en sablier, en massues, avec des extrémités remplies de substance chromatique. Ailleurs on voit des cellules à deux ou trois noyaux ou des cellules à noyaux bourgeonnants.

Tous ces aspects nucléaires témoignent d'une activité de prolifération très abondante de ces éléments. Les cellules nouvellement formées contiennent les mêmes granulations que les cellules au repos, granulations qui sont pour la plupart incolores. Souvent aussi on voit dans ces cellules arrivées à l'état adulte des petites fentes de cholestérine.

Les *cellules géantes et plasmodiales* de la périphérie de la tumeur présentent elles aussi plusieurs variétés :

- a) des cellules à fentes cholestériques ;
- b) des cellules à noyaux bourgeonnants.
- c) des cellules plasmodiales à fentes cholestériques et à grains lipoides et pigmentaires.

Les cellules géantes à fentes cholestériques sont constituées par une masse protoplasmique à contour dentelé. Dense, basophile autour du noyau, le protoplasma est spongieux à la périphérie et parsemé de nombreuses granulations incolores et pigmentaires. Les noyaux, au nombre de 6 ou 8, avec structure bien définie, sont disséminées, ou en amas, ou bien encore constituent des noyaux bourgeonnants.

Ces cellules par leur affinité chromatique du protoplasma, la présence de granulations à leur intérieur, les caractères de vitalité de leurs noyaux sont des cellules géantes néoplasiques, représentant un mode de reproduction active et irrégulière de ces éléments.

Les cellules à noyaux bourgeonnants constituent des cel-

cules géantes d'aspect différent. Ce sont tantôt des cellules à 6 ou 8 noyaux isolés, tantôt des cellules à noyaux accolés en amas.

La masse protoplasmique est finement granuleuse, et présente la caractéristique d'être parcourue par une ou deux fentes représentant l'emplacement de la cholestérine. De nombreuses granulations jaunes ou pigmentaires sont contenues dans le protoplasma : de même on voit des trous à l'emporte-pièce représentés sur des gouttelettes de graisse.

D'autres cellules plus petites n'ont qu'un noyau bourgeonnant simple.

Mais la cellule géante peut présenter des dimensions considérables, constituant une masse plasmodiale. Son protoplasma est alors spongieux et prend bien les substances colorantes : il présente des vacuoles graisseuses et offre à voir dans ses mailles des granulations pigmentaires jaunes de substance lipoïde et des granulations lipoïdes colorées en brun ou mélaniques.

Tous ces éléments cellulaires de la périphérie de la tumeur témoignent du processus de multiplication cellulaire et d'extension de la tumeur : ils sont caractérisés par un protoplasma spongieux, par des granulations lipoïdes pigmentaires, ou non.

Ces éléments néoformés se groupent en amas cellulaires qui vont constituer des nodules cellulaires. Ces masses cellulaires subissent des transformations successives qui commencent par une surcharge graisseuse et lipoïde de la cellule néoplasique et aboutissent à la dégénérescence du noyau et à la précipitation de la cholestérine.

c) *Le tissu conjonctif de la tumeur*

Il entoure les formations nodulaires et les relie entre elles. Il se présente sous la forme de lames épaisses de collagène accompagnées de noyaux fusiformes très étirés. Souvent on voit entre ces lames des nids de cellules pigmentaires en amas de 5 à 6 éléments; d'autres fois ces amas présentent dans leurs cellules à côté de granulations lipoïdes des cristaux de cholestérine.

Au contact immédiat des nodules, le tissu conjonctif est moins dense; des axes fins conjonctivo-vasculaires s'en détachent et pénètrent la masse nodulaire dans tous les sens.

A la périphérie, il devient fibrillaire, très fin; il forme la zone d'expansion de la tumeur telle que nous l'avons décrite. Cette zone d'expansion est aussi une zone de transition entre le tissu fibreux de la tumeur et le tissu névroglique de la rétine détruite.

d) *Modifications de la rétine*

Le tissu rétinien subit une transformation complète: les cellules et les fibres nerveuses sont remplacées par un tissu névroglique de nouvelle formation et par la prolifération des fibres de Müller.

Dans un premier stade, les cellules nerveuses subissent la dégénérescence granulo-graisseuse. Secondairement, les vestiges des neurones sont entourés de petites cellules

névrogliques en boule de hérisson, qui les font disparaître progressivement en les phagocytant.

Parallèlement au processus de destruction, il se fait au niveau de la rétine une prolifération abondante des cellules névrogliques. Par leur prolifération celles-ci constituent un tissu conjonctif à fibrilles courtes ou longues. Les cellules de Müller se multiplient aussi très abondamment : elles sont fusiformes comme les cellules du tissu conjonctif jeune ; mais s'en séparent par leurs affinités tinctoriales caractéristiques.

A côté de ces altérations de l'élément nerveux on constate des lésions de péri et endovascularite, sous forme de vaisseaux oblitérés avec dégénérescence hyaline de leur paroi, ou présentant de l'imprégnation calcaire.

La limitante interne s'épaissit considérablement : elle est constituée pour des fibrilles et des cellules conjonctives et est grossie de nombreux capillaires sanguins.

La choroïde garde sa structure normale. Mais elle donne naissance dans les parties où la tumeur arrive à son contact, à des pédicules conjonctivo-vasculaires, qui dissocient la couche épithéliale pigmentaire de la rétine et vont se joindre au tissu conjonctif fibreux de la tumeur. La tumeur est irriguée en partie pour les vaisseaux choroïdiens, par l'intermédiaire de ces pédicules. C'est par eux également que le tissu conjonctif a pénétré dans la rétine pour former le tissu fibreux périnodulaire de la tumeur.

La structure des autres petites tumeurs que nous avons observées dans la rétine, est sensiblement la même ; la seule différence provient du nombre des

nodules, de la nature de leur stroma qui peut être simplement névroglie, mais aussi névroglie et conjonctif ou encore conjonctivo-fibreux.

En résumé, cette grosse tumeur de la rétine que nous venons de décrire, est constituée par des petits nodules cellulaires entourés de tissu fibreux et névroglie. Le nodule est lui-même constitué par des cellules à granulations lipoïdes et pigmentaires subissant une surcharge graisseuse considérable et finalement la précipitation de la cholestérine.

Et nous avons vu qu'elle augmente de volume par la prolifération des cellules granuleuses et pigmentaires suivant le type de la division directe, que cette multiplication cellulaire est parfois irrégulière, aboutissant à la formation de cellules géantes à protoplasma basophile, à noyaux vivants, et possédant les mêmes granulations lipoïdes que les éléments granuleux isolés.

Les cellules néoformées s'infiltrant dans les tissus névroglie qui remplacent les couches cellulaires normales de la rétine. Là, elles peuvent constituer des traînées cellulaires insérées entre les fibrilles névroglie, quand elles ont de petites dimensions. Par l'agglomération de plusieurs nodules, la tumeur prend sa forme définitive, volumineuse ; elle contracte des adhérences avec la choroïde et se laisse envahir par du tissu fibreux conjonctif.

La tumeur mérite le nom de cholestéatome : elle relève d'un processus néoplasique d'une part, et présente de la cholestérine à son niveau d'autre part

B) *Cholestéatome de l'iris*

Nous retrouvons dans la description qui en a été faite en 1902 par Rothmud et Hoch, les caractères fondamentaux, que nous avons mis en relief dans l'étude détaillée du cholestéatome de la rétine.

CHAPITRE III

Pathogénie

Comment expliquer la formation de tumeurs à cholestérine ?

Les théories les plus diverses ont été émises à ce sujet.

Certains auteurs, guidés par les aspects histologiques des tumeurs à cholestérine les considèrent comme des néoformations cellulaires où la cholestérine n'apparaît que tardivement.

D'autres font jouer à la cholestérine le rôle principal. Cette substance, sécrétée par la glande surrénale, se déposerait en un point quelconque de l'organisme ; le cholestéatome ne serait qu'un processus réactionnel autour de ce dépôt de cholestérine.

Nous avons vu, au cours de ce travail, que toutes ces tumeurs à cholestérine, qu'elles soient développées aux dépens d'un revêtement épithélial ou non, sont constituées par des cellules à surcharge graisseuse et à granulations lipoïdes, colorées ou non colorées, et présentant la précipitation de cholestérine à leur niveau.

Des récents travaux publiés sur la cholestérine, les

lipoïdes cellulaires et les granulations lipoïdes, en même temps que des notions nouvelles établies sur le métabolisme des matières grasses, nous paraît découler une orientation nouvelle de la Pathogénie des tumeurs cholestéariques.

La cholestérine est une substance grasse, a cause de ses caractères de solubilité dans l'éther, le chloroforme, l'alcool. Elle ne contient ni azote ni phosphore. C'est donc une graisse non aminée et non phosphorique.

On peut la déceler dans les extraits étherés et chloroformiques, où elle donne la réaction de Lieberman, coloration verte, la réaction de Schuff, coloration rose passant au bleu, puis au violet, si on traite la substance par HCl et le chlorure de zinc, la réaction de Salkosvsky (coloration rouge par SO^4H^2 passant au bleu vert par addition de lugol.

Dans les tissus frais et les coupes à la congélation, la cholestérine se colore en rouge par le sudan III.

Les lipoïdes cellulaires. — Ce sont les granulations jaunes ou pâles et les granulations pigmentaires.

Les *granulations pigmentaires* sont colorées en brun ou en noir. De forme arrondies elles mesurent en moyenne $1\ \mu$, mais peuvent atteindre 2, 3 μ . Leur couleur varie du brun pâle au brun foncé et noir. Plus la cellule est jeune, plus les granulations sont claires. Quand la cellule se charge de graisse, les granulations sont brun foncé ou noires.

Ce pigment n'est pas ferrique : il ne donne pas la

réaction du fer par le procédé de Perls au ferrocyanure de potassium.

Ces cellules ne sont donc pas des macrophages à pigment ferrique, comme on en rencontre dans les rétinites aiguës ou chroniques d'origine inflammatoire.

Les *granulations pâles ou lipoïdes* non colorés, se voient dans la plupart des cellules géantes ou polyédriques sous la forme de grains peu colorés qui rappellent par leur forme les grains de lipoïde du corps jaune de l'ovaire, de la glande interstitielle du testicule.

Ces grains ne se colorent ni par les colorants acides, ni par les colorants basiques. La plupart du temps, il faut un examen attentif pour décèler leur présence, mais ils se colorent en rose rouge par le Sudan III sur les coupes à la paraffine. Par oxydation par le perchlorure de fer et l'acide chromique, nous avons réussi à enrichir les cellules en grains noirs ; d'où nous avons conclu à la présence de chromogène.

Nous croyons que les granulations lipoïdes servent de substratum aux grains pigmentaires. Nous savons en effet, par les travaux de Mulon qu'il existe dans la rétine des pigments dont la formule est la suivante : noyau albuminoïde, plus, noyau lipoïde auquel vient s'ajouter une substance colorante, appartenant au noyau albuminoïde, la thyrosine, tryptophane, phénylalanine, qui sous l'influence des oxydases ou enzymes prend la couleur brun ou

noir. Mais la substance colorante peut se fixer aussi sur le noyau lipoïde.

D'autre part, nous savons d'après les travaux de Kaiserling (*Med. Klinik*, 1911) Schulze Anitschkow, Wesselkin Ruski, (*Wratsch*, n° 39, 1912) qu'une étroite liaison existe entre les substances lipoïdes, les substances grasses (graisses neutres et acides gras) et la cholestérine. Et ces auteurs nous démontrent que le métabolisme des graisses peut arriver en dernière ligne à engendrer la cholestérine.

Il n'y a qu'un pas à franchir pour admettre que dans notre cas, le substratum de la cholestérine se trouve dans les granulations lipoïdes, pigmentaires ou non.

La cholestérine est donc fonction de lipoïde, ces lipoïdes se reproduisent, comme nous l'avons vu, avec les cellules. Ils constituent un élément stable de la cellule et non un produit étranger absorbé par les cellules de notre tumeur. Ces cellules sont donc des cellules pigmentaires (Prenant, *Histologie*) et non des cellules pigmentées.

Autrement dit, la cholestérine est due à un métabolisme des substances grasses et lipoïdes contenues dans les cellules de la tumeur (Voir Linth, *Théorie du xanthome*, Pinkus, Pick).

Les aspects microscopiques des tumeurs à cholestérine d'une part, les notions récentes d'histochemie des substances lipoïdes, la chimie de la cholestérine d'autre part, nous fournissent des arguments

en faveur de cette interprétation de la pathogénie du cholestéatome.

Arguments histologiques. — Toutes les tumeurs à cholestérine que nous avons observées contiennent des granulations lipoïdes, pigmentaires ou non pigmentaires, que ce soient le cholestéatome de la rétine, le kyste huileux, le xanthome, pour ne citer que les plus importantes.

Arguments histochimiques. — Les travaux sur les pigments intra-cellulaires et sur les réactions colorantes des substances grasses nous ont permis de mieux connaître la composition de ces substances.

La plupart des pigments sont des lipoïdes colorés, les uns très simples, les autres étant des composés complexes d'un noyau albuminoïde simple, la thyrosine, tryptophane, qui se colore par l'action d'une oxydase ou enzyme. Nous citerons à ce sujet les travaux de Favre et Regaud, de Mulon et de Prenant.

Quelquefois le noyau gras au lieu d'être un lipoïde est une graisse neutre ; d'autres fois le lipoïde est phosphoré, lécithinique, ou non phosphoré, et c'est alors la cholestérine.

Graisses neutres, lipoïdes non phosphorés, lipoïdes phosphorés, lipoïdes complexes associés aux albuminoïdes, tous ces corps ont des réactions colorantes spéciales avec les colorants habituels des graisses, le sudan III, la rouge neutre, le bleu de Nil, l'acide osmique. Ils présentent de plus des réactions spéciales avec la méthode de Ciaccio, de Fischler, de Diétrich.

Arguments chimiques. — La cholestérine est une substance qui se comporte comme un alcool polyvalent (Gringaut, Windaus) d'où la possibilité de former des éthers avec les acides gras et les acides minéraux. La plupart des lipoïdes intra-cellulaires sont des éthers de la cholestérine.

Le métabolisme des graisses neutres et des graisses lipoïdes si bien étudié par Kaiserling nous permet de voir le mécanisme de la décomposition des graisses complexes en graisses simples, savons, glycérine, cholestérine. La précipitation de la cholestérine serait due au changement des facteurs de solubilité de cette substance (Gringaut).

Il est donc possible de soutenir que la cholestérine dans les cholestéatomes se forme sur place aux dépens des granulations lipoïdes, éthers de la cholestérine, contenues dans les cellules néoplasiques.

CONCLUSION

I. — Certaines tumeurs de l'œil ou de l'orbite, de structure mal définie jusqu'ici, ou confondue avec d'autres états pathologiques : le kyste huileux, le xanthome, le kyste épidermique de l'orbite, possèdent tous les attributs des cholestéatomes, et doivent être rangées dans cette catégorie de tumeurs.

II. — De même, le cas observé par Offret et Pascano, permet de distinguer un nouvel état morbide de la rétine, le cholestéatome de la rétine, facile à différencier par un examen microscopique du gliome, du pseudo-gliome chez l'enfant, avec lesquels il présente de grandes analogies cliniques.

III. — Les notions acquises récemment sur les lipoïdes cellulaires, dont nous avons constaté la présence au niveau de nos tumeurs, sous forme de granulations pigmentaires, colorées ou non colorées ; d'autre part, les notions récentes sur le métabolisme des corps gras, nous permettent de nous rattacher à une interprétation nouvelle de la pathogénie des cholestéatomes.

Ces tumeurs ont un mode de formation tout à fait spécial. La précipitation de cholestérine, qui est

leur caractère fondamental, se fait sur place, aux dépens des granulations lipoïdes, éthers de la cholestérine, contenues dans les cellules néoplasiques, et se reproduisant avec celles-ci.

Vu : Le Doyen,
ROGER

Vu : le Président de la thèse,
DE LAPERSONNE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

KYSTES ÉPIDERMIQUES A CHOLESTÉRINE

- Chiari.* — Zeitsch f. Heil, XII.
Francke. — Virchow archiv., 154.
Mickuliz. — Wiener med. Woch., 1876.
Boeström. — Path. Anat., VIII.
Blocher. — Deutsch Zeitsch f. Chirurgie.

KYSTES DERMOÏDES A CHOLESTÉRINE

- Lannelongue.* — Archives de Physiologie, 1889.
Bonorden. — Zeigler Beitr. f. an. Path., XI.
König. — Virchow archiv.
Bohin. — Archiv. f. mikr anat., 144.
Bosc. — Centrallbl. f. Anat. Path.
Gierke. — Munch. med. Woch., 1905 (sur la malakoplakie).

XANTHOMES

- Van Linth.* — Société Française d'ophtalmologie, XXIX.
Bodin. — Pratique dermatologique.
Villard. — Recherches histologiques sur le xanthome.
Pinkus-Pick. — Dermatologische Zeitsch, 1909.
Chauffard, Guy-Laroche. — Pathologie des Xanthomes
(Semaine médicale).

CHOLESTÉATOMES DE L'ORBITE

- Rohmer.* — Société française ophtalmologie, 1868.

Schirmer. — Beitr. z. Aughk, 1898.

Vassant, Broca. — Archives ophthalmologie, 1883.

CHOLESTÉATOMES DE L'IRIS

Borst. — Anatomie pathologique.

Rothmund Hoch. — Z. f. an. Path., XXI.

CHOLESTÉATOME DE LA RÉTINE

Offret et Pascano.

CHOLESTÉATOME DU CERVEAU

Roussy. — Revue générale, 1913 (Société du cancer, avec Bibliographie gén. des cancers).

PIGMENTS. MITOCHONDRIES. LIPOÏDES

Favre, Regaud. — Société Biol., 1911, 1913.

Archoff. — Sur la morphologie des substances lipoides (Ziegler Beich. Bd, 47. 1910.

Péritz. — Pathologie des lipoides (Deustch med. Woch., n° 10, 1910.

Giaccio. — Lipoides cellulaires (Anat. Anzeiger, 1909, XXXV).

Mawas. — Arch. d'anat. micr., 1910.

Arthus. — Sur les lipochromes (Traité Chimie biologique).

Lubarch. — Uber Fetthaltige pigmento. Zentrallbl. f. ulgem. Path., n° 22, 1902.

Fickler. — Sur les différences des graisses neutres, acides gras et savons dans les tissus (Centrallbl. f. An. Path., 1904, XV.

Mulon. — Evolution des corps osmophiles dans les cellules à lutéine (Soc. Biol., 1906).

— Rôle des lipoides dans la pigmentation (Soc. Biol., 1913).

Prenant. — Origine mitochondriale des pigments (Soc. Biol., 1913).

CHOLESTÉRINE ET MÉTABOLISME DES GRAISSES

- Dietrich.* — Expériences sur la formation des graisses (Vergl. D. Physiol. Gesellschaft, IX (Diagnostic différentiel des graisses; Vergl. D. Physiol. Gesellschaft, 1910, XVI).
- Anitschkow.* — Sur les dépôts expérimentaux de cholest. dans rate et moelle (Zeigler Beitr., 56).
- Recherches sur les transformations lipocholestériques, 57.
- Kaiserling.* — Etudes sur la transformation des graisses et la dégén. graisseuse. Méd. Klinik, 1911.
- Schultze.* — Sur l'origine de la myéline dans l'organisme normal et path. Lubarch ostertag., 1910.
- Fauré-Trémiet.* — Sur la microchimie des corps gras (Arch. An. microscopique, 1911).
- Klein.* — Sur la résorption de la chol. et éthers cholest. (Biochimich Zeistch, 1912-1913).
- Chauffard.* — Les dépôts locaux de cholestérine (Soc. Biol., 1912-1913).
- Grimbert, Laudat, Weil.* — Dosage lipoïde (Soc. Biol., 1913).
- Windaus.* — Boritch. d. Deutsch chemi Gesellschaft, VI, X, XI, XIV, XV.
- Kawamura.* — Cholesterinferfelting. Iéna, 1911.

